



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2020

Wirkmechanismen der bariatrisch-metabolischen Chirurgie – ein Update

Widmer, Jeannette ; Bueter, Marco ; Thalheimer, Andreas

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-198131>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Widmer, Jeannette; Bueter, Marco; Thalheimer, Andreas (2020). Wirkmechanismen der bariatrisch-metabolischen Chirurgie – ein Update. Zeitschrift für praktische Augenheilkunde augenärztliche Fortbildung (ZPA), 21(10):500-505.

CHIRURGISCHE ALLGEMEINE

ZEITUNG FÜR KLINIK UND PRAXIS

Elektronischer Sonderdruck
für Dr. med. Jeannette Widmer

Wirkmechanismen der bariatrischmetabolischen Chirurgie – ein Update

CHAZ (2020) 21: 500–505
© Kaden Verlag, Heidelberg

Diese PDF-Datei darf nur für nichtkommerzielle Zwecke
verwendet werden und nicht in privaten, sozialen und
wissenschaftlichen Plattformen eingestellt werden.

www.chirurgische-allgemeine.de



Jeannette Widmer, Marco Bueter, Andreas Thalheimer

Wirkmechanismen der bariatrisch-metabolischen Chirurgie – ein Update

Bei steigender Prävalenz der Adipositas und der damit assoziierten Komorbiditäten rückt die bariatrisch-metabolische Chirurgie als effektivste Adipositas-therapie immer mehr in den Vordergrund. Der erzielte Gewichtsverlust und das veränderte Essverhalten scheinen – nicht wie früher vermutet – ausschließlich auf einer mechanischen Restriktion der Nahrungspassage und/oder einer kalorischen Malabsorption der aufgenommenen Nahrung zu beruhen, sondern vielmehr auf einem komplexen Zusammenspiel verschiedener physiologischer Wirkmechanismen. Ziel ist es, einen Überblick über die wichtigsten bekannten Wirkmechanismen der bariatrisch-metabolischen Chirurgie zu liefern.

Weltweit ist die Prävalenz der Adipositas als chronischer Krankheit und deren assoziierten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und kardiovaskuläre Erkrankungen auch in Niedriglohnländern stetig steigend. Bedingt durch die physischen, psychischen und sozialen Folgeprobleme der Adipositas kann man durchaus von einer internationalen Gesundheitskrise sprechen. Wohlbefinden, Lebensqualität und auch Lebenserwartung sind durch das deutlich erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Betroffenen massiv beeinträchtigt, die sich daraus ergebenden Gesundheitskosten sind erheblich.

Das Verständnis der physiologischen Regulation von Hunger und Sättigung sowie der zugrundeliegenden Pathophysiologie der Adipositas hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Aber auch wenn diese Erkenntnisse in neue und durchaus vielversprechende medikamentöse Therapien der Adipositas umgesetzt wurden, ist die Auswahl an erfolgsversprechenden konservativen Behandlungsstrategien bei übergewichtigen Personen noch immer sehr begrenzt. Hinzu kommt, dass der Erfolg neuer pharmakologischer Optionen in der Regel immer von einem erheblichen Nebenwirkungsspektrum begleitet wird, das die Einsatzmöglichkeiten der neuen Medikamente deutlich limitiert. Deshalb ist es nicht überraschend, dass das Geschäft mit Diäten nach wie vor ungebrochen floriert und jede Saison neue Trends zu beobachten sind – die allerdings bisher nur unzureichende oder allenfalls vorübergehende Erfolge erzielen.

Die physiologischen Mechanismen, die nach einem Eingriff zu Gewichtsreduktion und Veränderung des Stoffwechsels führen, sind komplex und heterogen

Bis auf weiteres ist daher die bariatrische Chirurgie die effektivste Therapie der Adipositas und ihrer assoziierten Begleiterkrankungen. Die zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen, die nach einem Eingriff zu Gewichtsreduktion und Veränderung des Stoffwechsels führen, sind komplex und heterogen. Aber auch wenn diese Mechanismen im Detail noch nicht vollständig geklärt und verstanden sind, gilt es mittlerweile unter Experten als gesichert, dass entgegen initialer Annahmen eine mechanische Restriktion sowie eine kalorische Malabsorption – wenn überhaupt – allenfalls eine untergeordnete Rolle spielen. Stattdessen scheint eine veränderte Kommunikation zwischen Magen-Darm-Trakt, metabolischen Schlüsselorganen und Gehirn eine zentrale Rolle in der vielfältigen Wirksamkeit der bariatrischen Chirurgie einzunehmen. Vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Daten ist deshalb davon auszugehen, dass hauptsächlich ein Zusammenspiel verschiedener physiologischer Abläufe auf endokrinologischer, neurologischer und behavioristischer Ebene für die klinischen Effekte verantwortlich ist. Ziel dieses Beitrags ist es, die wichtigsten physiologischen Wirkmechanismen der bariatrischen Chirurgie vorzustellen und zu erläutern.

Die weltweit häufigsten bariatrischen Eingriffe sind der Schlauchmagen und der Magen-Bypass

Der weltweit häufigste adipositaschirurgische Eingriff ist die Schlauchmagen-Operation (= Sleeve-Gastrektomie, SG) mit 46 Prozent, gefolgt vom proximalen Roux-en-Y-Magen-Bypass (Roux-en-Y Gastric Bypass, RYGB) mit 39 Prozent. Beim Schlauchmagen werden rund 90 Prozent des Magenvolumens großkurvaturseitig reseziert, so dass nur noch ein schlauchförmiger Restmagen mit einem Volumen von 80 bis 100 Milliliter verbleibt. Die anatomische Nahrungspassage und die Durchmischung mit den Verdauungsssekreten werden durch diese Operation nicht verändert, jedoch gelangt die Nahrung deutlich schneller ins Duodenum und Jejunum.

Das Prinzip des Roux-en-Y-Magen-Bypasses ist die Trennung von Speisebrei und Verdauungssäften im oberen Gastrointestinaltrakt. Dazu wird ein kleiner Magenpouch direkt unterhalb des gastro-ösophagealen Übergangs vom restlichen Magen abgetrennt. Der Restmagen, der somit nicht mehr in der Nahrungspassage liegt, verbleibt in situ. Das Jejunum wird anschließend zirka 70 Zentimeter aboral der Flexura duodenojejunalis (Treitz'sche Flexur) durchtrennt und als sogenannter alimentärer Schenkel mit dem Magen-Pouch anastomosiert (sog. Gastrojejunostomie). Anschließend wird der proximale Abschnitt des Jejunums, in dem die Verdauungssäfte ohne Kontakt zum Nahrungsbrei transportiert werden (biliopankreatischer Schenkel) etwa 150 Zentimeter aboral der Gastrojejunostomie Seit-zu-Seit mit dem alimentären Schenkel des Jejunums verbunden.

Der zentrale Effekt aller erfolgreichen bariatrischen Eingriffe ist ein reduziertes Hungergefühl und eine gesteigerte postprandiale Sättigung sowie Satttheit

Während die „Sättigung“ bei der Einnahme einer Mahlzeit entsteht und schlussendlich das Ende der Mahlzeit und damit des Hungers terminiert, beschreibt die „Satttheit“ die zeitliche Phase zwischen zwei Mahlzeiten, in der kein Hunger erlebt wird. Erreicht wird dies partiell durch Stimulation in bestimmten hypothalamischen Hirnarealen, in denen das Zusammenspiel zwischen Energieaufnahme und Energieumsatz reguliert wird. Ein homöostatisches Hypothalamus-System gewährleistet Gewichtsstabilität, schützt jedoch zuverlässiger vor Gewichtsverlust als vor Gewichtszunahme. Die chirurgisch modifizierte Anatomie nach bariatrischen Eingriffen scheint zu einer veränderten hormonellen und neuralen Kommunikation zwischen Gastrointestinaltrakt und zentralen Steuerungsregionen des Gehirns zu führen. Zahlreiche klinische und präklinische Untersuchungen haben in den letzten Jahren unterschiedliche Ebenen dieser veränderten Kommunikation insbesondere nach RYGB- und SG-Operationen beschrieben. Insbesondere das postoperativ

veränderte Profil gastrointestinaler Hormone, ein modifizierter Energieumsatz, Veränderungen des intestinalen Mikrobioms sowie des Gallensäuremetabolismus und eine veränderte Nahrungspräferenz haben hierbei besondere Aufmerksamkeit erhalten. Im Folgenden werden wir diese potentiellen postbariatrischen Effekte deshalb etwas näher betrachten.

Gastrointestinale Hormone wie GLP-1 und PYY spielen eine zentrale Rolle bei der physiologischen Regulation des Essverhaltens

Die Effekte verschiedener adipositaschirurgischer Operationen auf die endokrine Physiologie des Gastrointestinaltraktes war in den letzten zwei Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Zahlreiche mechanistische Studien an Menschen und Tieren untersuchten die Auswirkungen der chirurgischen Intervention auf die Spiegel und Wirkungen verschiedener gastrointestinaler Hormone. Heute wissen wir, dass gastrointestinale Hormone, wie das „Glucagon-like peptide-1“ (GLP-1) und das Peptid Tyrosyl-Tyrosin (PYY) eine zentrale Rolle bei der physiologischen Regulation des Essverhaltens spielen. Sowohl GLP-1 als auch PYY werden nach Nahrungsaufnahme von den enteroendokrinen L-Zellen synthetisiert und anschließend freigesetzt. L-Zellen finden sich vor allem im terminalen Ileum und im Kolon [1]. Beide Hormone gehören zu den sogenannten Sättigungshormonen mit anorektischer Wirkung. Über eine neuroendokrine Signalvermittlung zum Hypothalamus bewirken sie eine Senkung des Hunger- und eine Steigerung des Sättigungsgefühls, was in der Folge zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme führt [2].

GLP-1 und PYY werden vermehrt ausgeschüttet, wenn die L-Zellen durch Nahrung stimuliert werden. Bei der Sleeve-Gastrektomie und noch mehr beim RYGB kommt es zu einer schnellen Magenentleerung und verstärkten Exposition der L-Zellen mit Nahrungsbestandteilen, was wiederum zu einer erhöhten hormonellen Sekretion führt. Patienten mit weniger Gewichtsverlust nach bariatrischen Eingriffen beschreiben häufig ein gesteigertes Hungergefühl, sowie eine kürzere Satttheit, was mit tieferen GLP-1- und PYY-Spiegeln assoziiert ist [3]. RYGB-Patienten mit größerer Gewichtsabnahme zeigen höhere GLP-1- und PYY-Spiegel („good responders“) als Patienten, die weniger Gewicht verlieren („poor responders“) [4].

Inkretine bewirken eine Steigerung der Insulinsekretion nach Glukosezufuhr und vermitteln den sogenannten Inkretin-Effekt

Dass diese zwei Hormone eine zentrale Rolle im postoperativen Essverhalten der Patienten spielen, zeigen auch folgende Beispiele: Während Patienten nach RYGB einen unveränderten Basisspiegel von GLP-1 und PYY im Blut zeigen, kommt es in denselben Patienten nach Nahrungsaufnahme

zu einem deutlichen Anstieg der Hormonspiegel begleitet von einer Zunahme des Sättigungsgefühls [2, 5]. Eine Hemmung der Hormonfreisetzung mit dem Somatostatinanalogon Octreotid bei Patienten nach RYGB führt zu einer Wiederkehr von Appetit mit gesteigerter Nahrungsaufnahme [4–6]. Die gleichzeitige Applikation von GLP-1 und PYY reduziert die Nahrungsaufnahme stärker, als die Gabe der Hormone alleine [7].

Darüber hinaus spielt GLP-1 auch für die antidiabetische Wirkung der RYGB-Operation im Falle einer Typ-2-Diabetes-Erkrankung eine zentrale Rolle. Zum einen besitzt GLP-1 einen wachstumsstärkenden und zelltothemmenden Effekt auf die insulinproduzierenden β -Zellen der Bauchspeicheldrüse, zum anderen wirkt GLP-1 im Zusammenspiel mit anderen gastrointestinalen Hormonen (z. B. dem glukoseabhängigen insulinotropen Peptid, GIP) als sogenanntes Inkretin. Inkretine bewirken eine Steigerung der Insulinsekretion nach Glukosezufuhr und vermitteln den Inkretin-Effekt; d. h., eine höhere Insulinausschüttung nach oraler Aufnahme einer definierten Glukosemenge als nach intravenöser Gabe der identischen Glukosemenge. Nach RYGB ist die Verstärkung dieses Inkretin-Effekts beschrieben, was zumindest teilweise zur gewichtsunabhängigen Verbesserung der Glukosehomöostase bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bereits wenige Tage nach RYGB-Operation beizutragen scheint.

Es gilt zu beachten, dass die durch gastrointestinale Hormone vermittelten Effekte einen wichtigen, aber nicht den einzigen physiologischen Mechanismus darstellen, der die Veränderungen des Essverhalten und der Blutzuckerregulation nach RYGB erklärt. Zudem besteht das vollständige humorale Orchester, das durch die bariatrisch-metabolische Chirurgie neu formatiert wird, aus noch viel mehr Mitspielern. In diesem Zusammenhang ist der Begriff der „Polypharmazie“ sicher treffend, weil er die Komplexität der postbariatrischen Physiologie widerspiegelt. Herauszufinden, welchen relativen Beitrag die einzelnen Spieler am postoperativen Gewichtsverlust sowie der Verbesserung der metabolischen Homöostase leisten, ist und bleibt ein großes Ziel der bariatrischen Forschung.

Braunes und beiges Fettgewebe sind wichtige Regulatoren des Energiemetabolismus bei Menschen und Tieren

Ein weiterer potentiell wichtiger Faktor, nicht nur für die Induktion einer Gewichtsabnahme, sondern vor allem auch für die Aufrechterhaltung des niedrigeren Körpergewichtes, ist die Steigerung des Energieumsatzes nach bariatrischer Chirurgie. Durch ihre Fähigkeit, chemische Energie zirkulierender Glukose und Fettsäuren in thermische Energie umzuwandeln, haben sich braunes (BAT: „brown adipose tissue“) und beiges Fettgewebe (BeAT: „beige adipose tissue“) als wichtige Regulatoren des Energiemetabolismus bei Menschen und

Tieren etabliert. Die Datenlage hinsichtlich der Veränderungen der Thermogenese nach adipositaschirurgischen Eingriffen ist heterogen. In präklinischen experimentellen Bypass-Tiermodellen wurde gezeigt, dass es postoperativ nicht zu einer Reduktion, sondern im Gegenteil zu einer Steigerung des Energieumsatzes kommt [8]. Dies ist insofern bemerkenswert, da ein durch Diät erzielter Körpergewichtsverlust normalerweise zu einer Senkung des Energieumsatzes führt. Dabei handelt es sich um eine normale Anpassungsreaktion, um die potentiell gefährlichen Folgen einer verminderten Nahrungszufuhr in Zeiten des Hungers zu begrenzen („starvation response“). Die uns zur Verfügung stehenden Daten diesbezüglich sind sehr unterschiedlich und wenig konklusiv. Gründe dafür sind unter anderem die Verwendung inadäquater Messmethoden, sehr unterschiedliche Patientenpopulationen, fehlende Kontrollgruppen sowie unterschiedliche Operationstechniken. Die aktuelle Literatur lässt mutmaßen, dass die Magen-Bypass-OP vorzugsweise die Thermogenese im beigen Fettgewebe verstärkt, die Sleeve-Gastrektomie vorwiegend die Thermogenese in braunem Fettgewebe. Die exakten Mechanismen, die zu einer Steigerung des Energieumsatzes nach adipositaschirurgischen Operationen führen, sind allerdings noch nicht geklärt. Wahrscheinlich handelt es sich auch hier um ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Einzelmechanismen, so dass ein gesteigerter Energieumsatz nach RYGB nicht ausschließlich auf einen einzigen Faktor, wie etwa veränderte Spiegel einzelner gastrointestinaler Hormone, zurückzuführen ist.

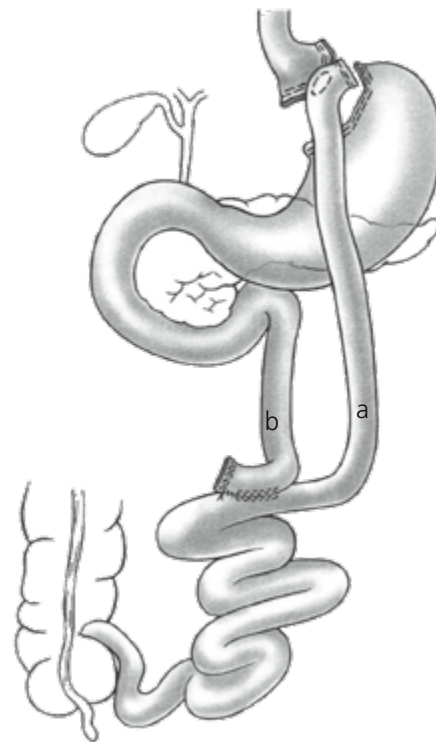


Abbildung 1 Klassischer Roux-en-Y-Magen-Bypass. a) alimentäre Jejunumschlinge, b) biliopankreatische Jejunumschlinge.

Das intestinale Mikrobiom ist zentral an der Steuerung verschiedener metabolischer Prozesse im menschlichen Körper beteiligt

Der menschliche Darm ist von Trillionen von Mikroorganismen besiedelt. Mittlerweile ist gut belegt, dass das intestinale Mikrobiom zentral an der Steuerung verschiedener metabolischer Prozesse im menschlichen Körper beteiligt ist. Diäten, Antibiotika und andere Umweltexpositionen können die Diversität und die Funktionalität des Mikrobioms beeinflussen. Klinische und präklinische Transplantationsstudien haben darüber hinaus Hinweise für die kausale Rolle von Veränderungen des intestinalen Mikrobioms bei der Entstehung von metabolischen Erkrankungen geliefert. So führt der Transfer von Darminhalt adipöser Mäuse in keimfrei-gehaltene, nicht-adipöse Mäuse nicht nur zu einer Zunahme der Essmenge, sondern auch zu einem Anstieg des Körpergewichtes bei den Empfängertieren [9].

Auch nach bariatrischer Chirurgie kommt es zu reproduzierbaren Veränderungen des intestinalen Mikrobioms und es ist anzunehmen, dass diese Veränderungen einen direkten Beitrag zur postbariatrischen Gewichtsreduktion leisten. Beobachtungsstudien konnten wiederholt zeigen, dass es nach RYGB zu einer Veränderung der bakteriellen Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms kommt und das das intestinale Mikrobiom von einem „adipösen“ in einen „schlanken“ Phänotyp umgekehrt wird. Dabei scheinen die Veränderungen im bakteriellen Anteil des Mikrobioms nach RYGB Spezies-übergreifend sehr ähnlich [10] und primär unabhängig vom Gewichtsverlust bzw. einer reduzierten Nahrungsaufnahme zu sein. Im Kontrast dazu kommt es im fungalen Anteil des Mikrobioms zwar ebenfalls zu postbariatrischen Veränderungen der einzelnen Populationen, diese scheinen aber eher individueller Natur zu sein, statt einem generellen postoperativen Muster zu folgen [11].

Stuhltransfer bei Tieren belegt Einfluss des Mikrobioms zur Gewichtsabnahme nach RYGB

Interessanterweise führt auch der Transfer von Dünndarminhalt von RYGB-Mäusen in nicht-operierte, keimfrei-gehaltene und nicht-adipöse Mäuse zu einem niedrigeren Körpergewicht und einer reduzierten Fettmasse bei den Empfängertieren – relativ zu Empfängertieren, die den Darminhalt von nicht-RYGB Mäusen erhielten [10]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch beim Stuhltransfer von RYGB-Patienten in nicht-operierte, keimfrei-gehaltene und nicht-adipöse Mäuse gemacht [12]. Diese Ergebnisse suggerieren somit einen direkten Beitrag der Veränderungen im intestinalen Mikrobiom zur Gewichtsabnahme nach RYGB. Trotzdem gilt auch in diesem Fall, dass wichtige Fragen nach wie vor unbeantwortet sind. Zum Beispiel ist unklar, ob und wenn ja,

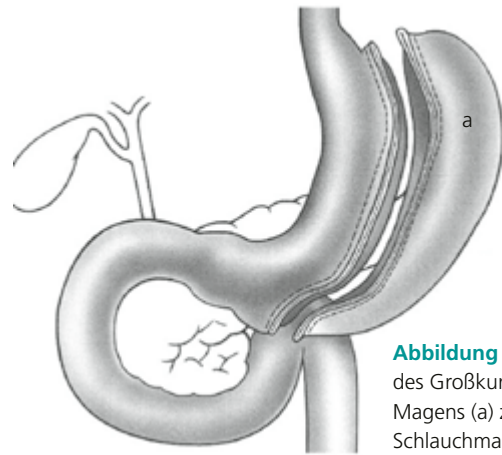


Abbildung 2 Resektion des Großkurvatur-seitigen Magens (a) zur Bildung eines Schlauchmagens.

wie das intestinale Mikrobiom den Energieumsatz beeinflusst und ob und wie ein bariatrischer Eingriff in diese Regelkreise eingreift. Auch die Frage, welche Metaboliten des Mikrobioms möglicherweise die Sekretion der gastrointestinalen Hormone durch die L-Zellen bzw. die Synthese von Gallensäuren beeinflussen, ist noch offen, auch wenn hier vieles auf einen wichtigen Einfluss kurzkettiger Fettsäuren hindeutet.

Patienten mit morbidem Adipositas weisen im Vergleich zu normalgewichtigen Personen niedrigere Spiegel zirkulierender Gallensäuren im Blut auf

Nach RYGB-Operation kommt es sowohl bei Menschen als auch im Tiermodell zu einem Anstieg dieser erniedrigten Gallensäure-Spiegel. Neben ihrer bekannten Rolle für die intestinale Fettaufnahme, beeinflussen Gallensäuren auch den Energieumsatz und übernehmen wichtige Vermittlungsfunktionen im Glukose- und Fettstoffwechsel. Zum Beispiel bewirkt die Aktivierung des nukleären Gallensäurerezeptors Farnesoid X Rezeptor (FXR) eine Verbesserung der Blutzuckerregulation und des Fettstoffwechsels. Darüber hinaus stimulieren Gallensäuren die bereits oben beschriebenen enteroendokrinen L-Zellen, die wiederum vermehrt gastrointestinale Hormone wie beispielsweise GLP-1 oder PYY synthetisieren und in den Blutkreislauf freisetzen. Auch Hinweise auf eine Beeinflussung des intestinalen Mikrobioms durch Gallensäuren wurden berichtet. All diese Beobachtungen zeigen, dass Gallensäuren ähnlich wie gastrointestinale Hormone eine zentrale Rolle in vielen wichtigen physiologischen Wirkmechanismen nach RYGB zu spielen scheinen. Nicht umsonst bezeichnen einige Autoren die Gallensäuren als die „neuen gastrointestinalen Hormone“ [13]. Interessanterweise wurde nach Durchführung einer Schlauchmagen-Operation an sogenannten Knock-Out-Mäusen ohne FXR ein deutlich reduzierter Gewichtsverlust im Vergleich zu Mäusen mit intaktem FXR gefunden. Darüber hinaus wiesen Mäuse ohne FXR-Signalfunktion auch eine geringere Verbes-

serung ihrer Glukosehomöostase nach Schlauchmagenanlage auf, was eine kausale Rolle der Gallensäuren für die postbariatrischen Veränderungen in der Gewichts- und Stoffwechselregulation andeutet. Vergleichbare Experimente stehen für die RYGB-OP allerdings noch aus.

Änderung der Nahrungspräferenz: Viele Patienten essen nicht nur weniger, sondern bevorzugen auch andere Lebensmittel

Viele Patienten nach RYGB berichten nicht nur weniger zu essen, sondern qualitativ auch andere Nahrungsmittel als vor dem Eingriff zu bevorzugen [14]. Dabei handelt es sich keinesfalls um ein neues und erst vor kurzem beobachtetes Phänomen. So berichteten Halmi et al. bereits vor fast 40 Jahren erstmals von einer selektiven Reduktion des Konsums von Nahrungsmitteln mit hohem Fett- und Kohlenhydratanteil nach RYGB [15]. In den nachfolgenden Jahren wurde eine Reduktion des Fettkonsums nach RYGB von anderen Arbeitsgruppen wiederholt reproduziert, wobei die Ergebnisse für den Verzehr von Proteinen und Kohlenhydraten weniger einheitlich waren.

Obwohl die hier zitierten Studien einige deutliche Muster aufweisen, gelten für die Interpretation dieser Resultate einige wichtige Einschränkungen. Erstens, alle Studien unterscheiden sich in den Zeitpunkten, an denen die Nahrungspräferenz postoperativ gemessen wurde. Das ist deshalb wichtig, da Nahrungsvorlieben und Essverhalten über einen längeren Zeitraum nach einer RYGB-OP mit hoher Wahrscheinlichkeit einer gewissen Dynamik unterliegen. Zweitens, wurde die Nahrungsaufnahme in den meisten Studien nicht direkt, sondern nur indirekt mit Hilfe von Ernährungstagebüchern, Fragebögen und strukturierten Interviews analysiert, um das Diätverhalten der Testpersonen in den zurückliegenden Wochen und Monaten retrospektiv zu bestimmen. Obwohl diese Techniken in der Anwendung sicher, praktisch und kostengünstig sind, messen sie die Nahrungsaufnahme nicht unmittelbar und beruhen u.a. auf Emotionen und dem individuellen Erinnerungsvermögen der betroffenen Patienten.

Um diese methodologische Limitation zu umgehen, bieten sich tierexperimentelle Versuchsansätze an; folgerichtig sind in der letzten Dekade zahlreiche Studien vor allem in Maus- und Rattenmodellen zur Nahrungspräferenz nach RYGB vorgenommen worden. So zeigen RYGB-operierte Ratten, die zwischen Lösungen mit bestimmten Zucker- (oder Fett-) Konzentrationen und Wasser wählen können (sog. „Two-Bottle-Preference Test“), im Vergleich zu nicht-operierten Kontrolltieren eine stark reduzierte Vorliebe für Lösungen, die große Mengen an Zucker und Fett enthalten. Dabei ist die Frage nach den zugrundeliegenden Mechanismen nicht geklärt. Nachdem man anfänglich eine kausale Rolle für gastrointestinale Hormone wie GLP-1 und PYY postulierte [16], deuten jüngste Ergebnisse an, dass Lernprozesse aufgrund

In Kürze Die bariatrisch-metabolische Chirurgie ist der aktuelle Goldstandard zur Behandlung der morbidem Adipositas und der assoziierten Begleiterkrankungen. Die Wirkung der bariatrischen OP-Verfahren ist nicht auf mechanische Restriktion oder kalorische Malabsorption zurückzuführen, sondern vielmehr durch eine Vielzahl komplexer physiologischer Wirkmechanismen bedingt, die zusammen zu einer Gewichtsreduktion und einer Verbesserung der Begleiterkrankungen führen. Die metabolischen Veränderungen können dabei bereits unmittelbar nach der OP und somit unabhängig vom erzielten Gewichtsverlust eintreten [18]. Zu den möglichen Mechanismen zählen u. a. veränderte Spiegel gastrointestinaler Hormone, ein gesteigerter Energieumsatz, Modifikationen in der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms, ein veränderter Gallensäuremetabolismus sowie eine veränderte postoperative Nahrungspräferenz der Patienten. Weitere Untersuchungen zur Wirkungsweise der bariatrisch-metabolischen Chirurgie sind nötig, um neue Verfahren zu entwickeln und die Behandlung der Adipositas und ihrer metabolischen Begleiterkrankungen stetig weiterzuentwickeln.

negativer postprandialer Erfahrungen nach dem Genuss von Nahrungsmitteln mit hohem Fett- und Zuckeranteil eine weitaus wichtigere Rolle spielen könnten [17]. Zu beachten ist dabei, dass beide Mechanismen sich nicht gegenseitig ausschließen und gemeinsam zum Tragen kommen können. ■■■

Literatur Das Literaturverzeichnis zum Beitrag finden Sie unter www.chirurgische-allgemeine.de

Dr. med. Jeannette Widmer
Adipositaszentrum Zürich
Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich
✉ jeannette.widmer@usz.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt: Autoren/Wissenschaftliche Leitung werden im Rahmen der Manuskripterstellung und -freigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nicht-finanziellen Interessen abzugeben.

Autor: Dr. med. Jeannette Widmer 1. Finanzielle Interessen: keine 2. Nicht-finanzielle Interessen: keine

Wissenschaftliche Leitung

Die Wissenschaftliche Leitung der zertifizierten Fortbildung erfolgt durch Prof. Dr. med. Josef Stern, Dortmund. 1. Finanzielle Interessen: keine 2. Nicht-finanzielle Interessen: Mitglied DGCH, DGAV, VKRR (ehem. Vorsitzender), BDC (ehem. Vorsitzender BDC LV Westfalen-Lippe)

Für die Publikation dieser CME-Fortbildung fließen keine Sponsorengelder an den Verlag. Für aufgeführte Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Fragen zum Artikel

Wirkmechanismen der bariatrisch-metabolischen Chirurgie

1_Was ist der Unterschied zwischen Sättigung und Satttheit?

- I. Es gibt keinen Unterschied, die Wörter werden als Synonyme verwendet.
- II. Die Bezeichnung Satttheit ist erfunden, es existiert nur die Sättigung.
- III. Sättigung entsteht nach dem Essen und beendet die Mahlzeit. Satttheit besteht zwischen zwei Mahlzeiten, wenn kein Hunger erlebt wird.
- IV. Sättigung entsteht nach dem Essen und beendet die Mahlzeit. Satttheit entsteht, wenn man nach der Sättigung dennoch weiter isst.
- V. Satttheit entsteht nach dem Essen und beendet die Mahlzeit. Sättigung besteht zwischen zwei Mahlzeiten, wenn kein Hunger erlebt wird.

2_Was ist der zentrale Effekt einer erfolgreichen bariatrischen Operation, die zur Gewichtsreduktion führt?

- I. Kleiner Magen-Pouch und somit kleinere Nahrungsmengen, was zur Gewichtsreduktion führt.
- II. Reduziertes Hungergefühl und gute Sättigung, beziehungsweise gut spürbare Satttheit.
- III. Kürzere Verdauungsstrecke, daher weniger Nährstoffaufnahme.
- IV. Reduziertes Hungergefühl.
- V. Kleiner Magen-Pouch und kürzere Verdauungsstrecke.

3_Welches Hirnareal ist die Schaltzentrale der Gewichtsregulation?

- I. Hypothalamus
- II. Frontalhirn
- III. Hirnstamm
- IV. Hippocampus
- V. Allen oben genannten Arealen haben eine Aufgabe im komplexen Ablauf der Gewichtsregulation.

4_Welche Patienten bezeichnet man als „good responders“, bzw. „poor responders“?

- I. Jene Patienten, die nach Nahrungsaufnahme schnell eine Sättigung (good responders), bzw. erst spät (poor responders) eine Sättigung verspüren.
- II. Jene Patienten, die während des Spitalaufenthaltes kooperativ (good responders), bzw. nicht kooperativ (poor responders) sind.
- III. Jene Patienten, die nach RYGB/SG eine große Gewichtsabnahme (good responders), bzw. eine geringe Gewichtsabnahme (poor responders) haben.
- IV. Jene Patienten, die sich nach einem RYGB/SG an die Vorgaben der Ernährungsberatung halten (good responders), bzw. nicht (poor responders).
- V. Diese Bezeichnungen existieren nicht im Zusammenhang mit bariatrischer Chirurgie.

5_Welche Faktoren spielen eine wichtige Rolle für den postoperativen Gewichtsverlust?

- I. Ein verändertes Profil der gastrointestinalen Hormone.
- II. Ein modifizierter Energieumsatz und eine veränderte Nahrungspräferenz.
- III. Veränderungen des intestinalen Mikrobioms.
- IV. Veränderungen des Gallensäuremetabolismus.
- V. Alle genannten Möglichkeiten (gastrointestinale Hormone, Energieumsatz, Nahrungspräferenz, intestinales Mikrobiom, Gallensäuremetabolismus) sind wichtig.

6_Wie heißen die zwei zentralen gastrointestinalen Hormone und welche Wirkung haben sie?

- I. Ghrelin und Insulin: Hunger- und insulinsenkende Wirkung.
- II. Glucagon-like Peptide (GLP-1) und Peptid YY (PYY): Anorektische Wirkung (weniger Hunger, bessere Sättigung).
- III. Ghrelin und Glucagon-like Peptide (GLP-1): Orexigene Wirkung.
- IV. Inkretine und Peptid YY (PYY): Anorektische Wirkung.
- V. Cholecystokin (CCK) und Glucagon-like Peptide (GLP-1): Anorektische Wirkung.

7_Wie verhält sich der Energieumsatz nach bariatrischen Eingriffen?

- I. Die bariatrische Chirurgie hat keinen Einfluss auf den Energieumsatz.
- II. Der Energieumsatz wird gesenkt.
- III. Der Energieumsatz ist zu Beginn deutlich reduziert und steigt mit der Zeit etwas an.
- IV. Der Energieumsatz wird gesteigert.
- V. Das weiß man nicht.

8_Was kann das intestinale Mikrobiom beeinflussen/verändern?

- I. Antibiotika
- II. Diäten
- III. Umweltexpositionen
- IV. Bariatrische Chirurgie
- V. Alle oben genannten Faktoren und noch vieles mehr. Die Chirurgie scheint aus einem „adipösen“ Phänotypen einen „schlanken“ Phänotypen zu machen.

9_Wie kann man methodologische Limitationen beim Untersuchen von Nahrungspräferenzen nach bariatrischen Eingriffen bei Menschen umgehen?

- I. Man vermutet, was sich bei den Nahrungspräferenzen verändert hat.
- II. Man führt Versuche an Tier-Modellen durch, etwa bei Ratten.
- III. Man filmt die Patienten beim Essen vor und nach der Operation über eine Woche.
- IV. Man führt Versuche an Zellen des gastrointestinalen Traktes durch.
- V. Man hört auf zu untersuchen.

10_Wie schnell treten die metabolischen Verbesserungen und die Veränderung des Essverhaltens nach Operation auf/ein?

- I. Das ist je nach Patient unterschiedlich.
- II. Nach Spitalaustritt.
- III. Sofort nach der Operation.
- IV. Nach ungefähr einer Woche.
- V. Nach sechs Monaten.

Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort möglich. Die Antworten auf die aufgeführten Fragen können ausschließlich von Abonnenten der CHAZ und nur online über unsere Internetseite <http://cme.kaden-verlag.de> abgegeben werden. Der Einsendeschluss ist der 31.10.2021. Beachten Sie bitte, dass per Fax, Brief oder E-Mail eingesandte Antworten nicht berücksichtigt werden können.

Literatur zum Artikel

Wirkmechanismen der bariatrisch-metabolischen Chirurgie

1. Putti A, Batterham RL (2020) Endocrinology of the gut and the regulation of body weight and metabolism. Endotext [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556470/>
2. Schmidt JB, Pedersen SD, Gregersen NT, et al (2016) Effects of RYGB on energy expenditure, appetite and glycaemic control: a randomized controlled clinical trial. *Int J Obes* 40: 281–290
3. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al (2013) Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes* 37: 1452–1459
4. Le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al (2007) Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 246: 780–785
5. Abegg K, Schiesser M, Lutz TA, Bueter M (2013) Acute peripheral GLP-1 receptor agonism or antagonism does not alter energy expenditure in rats after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiol Behav* 121: 70–78
6. Svane MS, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al (2016) Peptide YY and glucagon-like peptide-1 contribute to decreased food intake after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Int J Obes* 40: 1699–1706
7. Neary NM, Small CJ, Druce MR, et al (2005) Peptide YY3-36 and glucagon-like peptide-17-36 inhibit food intake additively. *Endocrinology* 146: 5120–5127
8. Werling M, Fändriks L, Olbers T, et al (2018) Biliopancreatic diversion is associated with greater increases in energy expenditure than Roux-en-Y gastric bypass. *PLoS One* 13: e0194538
9. de Groot P, Scheithauer T, Bakker GJ, et al (2020) Donor metabolic characteristics drive effects of faecal microbiota transplantation on recipient insulin sensitivity, energy expenditure and intestinal transit time. *Gut* 69: 502–512
10. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, et al (2013) Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med* 5: 178ra41
11. Steinert RE, Rehman A, Souto Lima EJ, et al (2020) Roux-en-Y gastric bypass surgery changes fungal and bacterial microbiota in morbidly obese patients – a pilot study. *PLoS One* 15: e0236936
12. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, et al (2015) Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab* 22: 228–238
13. Higuchi S, Ahmad TR, Argueta DA (2020) Bile acid composition regulates GPR119-dependent intestinal lipid sensing and food intake regulation in mice. *Gut* 69: 1620–1628
14. Lutz TA, Bueter M (2014) Physiological mechanisms behind Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Dig Surg* 31: 13–24
15. Halmi KA, Mason E, Falk JR, Stunkard A (1981) Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. *Int J Obes* 5: 457–464
16. Mathes CM, Bueter M, Smith KR, et al (2012) Roux-en-Y gastric bypass in rats increases sucrose taste-related motivated behavior independent of pharmacological GLP-1-receptor modulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302: R751–R767
17. Mathes CM, Letourneau C, Blonde GD, et al (2016) Roux-en-Y gastric bypass in rats progressively decreases the proportion of fat calories selected from a palatable cafeteria diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310: R952–R959
18. Seyfried F, Schiesser M, Nocito A, et al (2011) der Darm als physiologische Schaltzentrale. *CHAZ* 12: 425–434